

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 20034

⑤④ Médicament à base de progestérone pour le traitement des affections mammaires.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. 7). A 61 K 31/57 / C 07 J 5/00.

⑫② Date de dépôt..... 26 octobre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 17 du 29-4-1983.

⑦① Déposant : BESINS Jean Louis Abel. — FR.

⑦② Invention de : Jean Louis Abel Besins.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention est relative à un médicament à base de progestérone pour le traitement des affections mammaires telles que mastodynies et mastopathies.

Ce médicament est caractérisé en ce que la progestérone se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.

On a en effet découvert, suivant l'invention que la progestérone présente, parmi les stéroïdes hormonaux, la particularité d'être métabolisée dans la peau en dérivés dont l'activité hormonale semble pratiquement nulle. Il en résulte que, lorsqu'une solution de progestérone est administrée par voie percutanée, 80 % des stéroïdes sont métabolisés dans la peau et 20 % seulement sont susceptibles de passer la barrière cutanée. L'administration percutanée de progestérone offre donc, en pathologie mammaire, un avantage particulier puisqu'elle permet l'administration et la concentration au sein même du récepteur mammaire d'une quantité importante de progestérone. Au contraire, une concentration juste suffisante pour un effet thérapeutique au niveau mammaire n'est souvent obtenue, par voie orale ou injectable, qu'au prix d'une activité excessive au niveau utérin entraînant parfois une atrophie de l'endomètre, voir même d'une métrorragie. La voie percutanée permet donc d'inverser la disparité des concentrations respectives et d'obtenir l'effet souhaité sur la glande mammaire, sans retentissement utérin indésirable.

Suivant l'invention, la progestérone est donc appliquée par voie percutanée sous la forme d'un gel hydro-alcoolique ayant une concentration de 1 %. Autrement dit, pour 100 grammes de composition, la progestérone est présente à raison de 1 gramme et l'excipient est constitué par un polymère carboxypolyvinyle, la triéthanolamine, de l'alcool à 95° et de l'eau purifiée. La progestérone, au niveau du sein, s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les estrogènes, elle participe à la croissance et à la différenciation des galactophores et des acini et elle bloque le cycle des mitoses épithéliales rapides provoquées par les estrogènes.

L'administration de progestérone pure par voie percutanée permet de traiter et de prévenir les effets vasculaires et cellulaires d'un déficit local en progestérone au niveau des seins.

Elle peut être employée dans tous les cas de pathologie mammaire bénigne telle que mastodynies, mastopathies, prévention des récidives (kystes, adéno-fibromes). Des essais thérapeutiques ont été effectués sur un groupe de 52 femmes, de deux manières, à savoir :

5 Dans un premier groupe, on a administré uniquement la progestérone par voie percutanée chez 26 patientes tandis que dans le deuxième groupe de 26 patientes, on a utilisé la progestérone percutanée en association avec un lutéomimétique de synthèse, un estroprogestatif ou une autre médication à visée hormonale.

10 Dans chacun des deux groupes de 26 patientes, on comptait des mastodynies essentielles, c'est-à-dire des phénomènes congestifs douloureux sans aucun substratum morphologique à l'examen physique (quatre fois dans le groupe 1, six fois dans le groupe 2); une mastopathie sous la forme d'une dystrophie kystique
15 isolée ou de multiples microkystes sans mastodynies (cinq fois dans le groupe 1, quatre fois dans le groupe 2); une dystrophie mammaire associée à une mastodynie (treize fois dans le groupe 1, huit fois dans le groupe 2); l'existence de formations organisées mammaires bénignes associées ou non à une mastodynie et/ou à une dystrophie
20 kystique (quatre fois dans le groupe 1, huit fois dans le groupe 2).

Chez les 52 patientes précitées, la progestérone a été administrée par voie percutanée sous forme de gel hydro-alcoolique à la concentration de 1 %. Une dose de 5 grammes a été répartie sur les deux seins chaque jour, dès le début du cycle et pendant les
25 règles pendant un mois, puis en seconde partie du cycle dans les deux mois suivants.

Dans le groupe 1, les résultats ont été excellents dans huit cas et bons dans sept cas. Les résultats ont été considérés comme étant excellents lorsqu'on a observé chez les
30 patientes une amélioration ou une disparition de la mastodynie, une régression du gonflement mammaire avec disparition des phénomènes d'hypervascularisation cutanée locale et lorsqu'était associée une mastopathie, une involution de celle-ci. Les résultats ont été considérés comme étant bons lorsque la mastodynie disparaît et que l'élément mastosique persiste, et médiocres lorsqu'il y a persistance des
35 troubles, ceux-ci étant toutefois atténués. Dans le groupe 1, on a obtenu seulement sept cas médiocres et trois échecs.

Avec les patientes du groupe 2, les résultats ont été variables en fonction de l'association thérapeutique de la progestérone percutanée et des lutéomimétiques par voie orale ou estroprogestatif de synthèse. Dans pratiquement tous les types d'association, on a toujours rencontré une majorité de cas avec des résultats excellents ou bons. La tolérance sur le plan général a été excellente dans tous les cas. On n'a constaté aucun retentissement de la thérapeutique percutanée par la progestérone sur le cycle menstruel, ni sur la fonction digestive en particulier hépatique, ni de prise de poids comme on peut le rencontrer lors de la prise orale de lutéomimétiques ou d'estroprogestatifs. On n'a pas constaté non plus d'intolérance cutanée locale lors de l'application, ni phénomène allergique ni pigmentation cutanée.

REVENDECATIONS

1. Médicament à base de progestérone pour le traitement des affec-
tions mammaires telles que mastodynies et mastopathies, caracté-
risé en ce qu'il se présente sous la forme de gel appliqué par
5 voie percutanée.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il
est constitué par un gel hydro-alcoolique.
3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il
comprend 1 % de progestérone pure.
- 10 4. Médicament suivant la revendication 3, caractérisé en ce que
l'excipient est constitué par un polymère carboxypolyvinyle,
la triéthylonamine, l'alcool à 95° et l'eau purifiée.